

アスパルトアシラーゼとアトラクチン両遺伝子のダブルミュータントマウス： 脳波と中枢神経系の病理解析

○郷間宏史¹・桑村充²・庫本高志¹・関貴弘³・Reuben Matalon⁴・北田一博⁵・笹征史^{1,3}・芹川忠夫¹

(京大院・医¹、大阪府大院・獣医病理²、広島大医・薬理³、The university of Texas Medical Branch at Galveston⁴、
北大・先端研⁵)

自然発症てんかんラット SER は *zitter*(*zi*)と *tremor*(*tm*)の両ミュータント遺伝子をホモに持つ。*zi* は *attractin*(*Atrn*)遺伝子第 12 イントロンのスプライシングドナーサイトに 8bp の欠失を持ち、*tm* は *aspartoacylase*(*Aspa*)、*vanilloid receptor*、*olfactory receptor* を含む 200kb 以上の広範な欠失であることが知られている。*tremor* ラット(*tm/tm*)においては *Aspa* の欠失により生じる N-acetyl-L-aspartate(NAA)の中枢神経への蓄積が認められ、また正常ラットへの NAA の脳室内投与により欠神様発作とけいれんが誘発される。SER の大脳皮質と海馬における脳波検査(EEG)においては行動停止と意識低下を疑わせる欠神様発作に 5-7Hz の特異的な spike and wave が検出され、強直性けいれん時に低振幅速波が検出された。今回、我々は *Aspa*、*Atrn* 両遺伝子に変異を持つダブルミュータントマウスを作製し、EEG の検査および脳の病理組織学的解析を行い、SER のてんかん発作と中枢神経変異が *Aspa* と *Atrn* の両遺伝子のみに起因するのかを検討した。

約 7 ケ月齢のダブルミュータントマウス(*Aspa*^{-/-}, *Atrn*^{mg-3J/mg-3J})とコントロールマウス(*Aspa*^{+/+}, *Atrn*^{+/+})の大脳皮質における EEG 検査を行い、欠神様発作の頻度と累積時間および強直性けいれんの頻度を測定した。また各遺伝子型(*Aspa*^{-/-}, *Atrn*^{mg-3J/mg-3J}・*Aspa*^{-/-}, *Atrn*^{+/+}・*Aspa*^{+/+}, *Atrn*^{mg-3J/mg-3J})のマウス(3 ケ月齢時)について脳の病理組織学的解析を行った。

EEG 検査の結果、ダブルミュータントマウスでは欠神様発作の累積時間は平均 173.7±36.2 秒/30 分、頻度は平均 50.3±21.7 回/30 分であり、強直性けいれんは 11±4.1 回/30 分であった(5 分毎に息吹き刺激の条件下)。一方、コントロールマウスでは欠神様発作、強直性けいれんともに起こらなかった。また脳の病理組織学的解析では、ダブルミュータントマウス、*Aspa* ノックアウトマウス、*Atrn* 遺伝子変異マウスにそれぞれ SER、*tm/tm* ラット、*zi/zi* ラットと同様の分布と程度を示す海綿状変性が見られた。これらの結果より、SER のてんかん発作と中枢神経系の病理組織学的変化は、*Aspa* と *Atrn* の両遺伝子の機能欠失によるものであることが確認された。